

16/5/3  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004742889

WPI Acc No: 1986-246231/\*198638\*

XRAM Acc No: C86-105912

New N-aralkylamino-acyl subst. proline derivs. - angiotensin converting enzyme inhibitors, useful as hypotensive agents

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE )

Inventor: GANTE J; MINCK K O; SCHMITGES C J; WEBER W D

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3508251	A	19860911	DE 3508251	A	19850308	198638 B

Priority Applications (No Type Date): DE 3508251 A 19850308

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3508251	A	66		

Abstract (Basic): DE 3508251 A

Dipeptides of formula (I) and their salts are new, where R1 = H, alkyl or Ar'-alkyl; R2 = H or alkyl; R3 = Me or -(CH2)4-NH2; R4 = H, alkyl, Ar'-alkyl or acyl; R5 = COOR6, CH2OH or P(O)(OR6)2; R6 = H, alkyl (opt. subst. by OH, alkoxy, Ar', R7SO2NH, 2-oxopyrrolidino or phthalimido) or cycloalkyl; R7 = alkyl, Ar' or Ar'-alkyl; Z = CH2, CF2, S, CO (opt. in the form of alkyleneketal, alkylenehemithioketal or alkyleneethioketal, all alkylene 2-5C) or CH-O-COQ; Q = NHR8 or (II); R8 = alkyl, cycloalkyl, Ar', Ar'-alkyl or CHR9-COOR10; R9 = H, alkyl, Ar'-alkyl, alkylthioalkyl or Ar'; R10 = H, alkyl or Ar'-alkyl; Ar and Ar' = phenyl (opt. subst. by 1 or more alkyl, alkoxy, alkylthio, phenyl, CF3, CH2OR11 and/or acyl); R11 = H, alkyl or Ar'-alkyl; all alkoxy and alkyl have 1-8C; cycloalkyl 3-7C and acyl 1-10C; Ar is limited to phenyl (opt. subst. by alkyl or alkoxy) if (1) Z = -CH.O.CO.NHR12 or (III); and/or (2) R4 is other than H and/or (3) R5 is other than COOH, alkoxycarbonyl or Ar'-alkoxycarbonyl; R12 = 5-8C alkyl, Ar', Ar'-alkyl or CHR9-COOR10.

USE - (I) have hypotensive activity (they act by inhibiting angiotensin-converting enzyme) and are useful in human or veterinary medicine for treating esp. hypertensive and cardiac insufficiency. They are also useful for differential diagnosis of hypertension. The usual daily dose is 0.07-3 mg/kg. (66pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: NEW; N; ARALKYL; AMINO; ACYL; SUBSTITUTE; PROLINE; DERIVATIVE; ANGIOTENSIN; CONVERT; ENZYME; INHIBIT; USEFUL; HYPOTENSIVE; AGENT

Derwent Class: B03; C02

International Patent Class (Additional): A61K-037/02; C07K-001/02;

C07K-005/06

File Segment: CPI

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑪ DE 3508251 A1

⑤ Int. Cl. 4:  
C 07 K 5/06  
C 07 K 1/02  
A 61 K 37/02

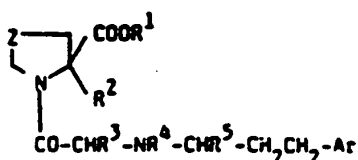
⑮ Aktenzeichen: P 35 08 251.8  
⑯ Anmeldetag: 8. 3. 85  
⑭ Offenlegungstag: 11. 9. 86

⑦ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt, DE

⑧ Erfinder:  
Gente, Joachim, Dr., 6100 Darmstadt, DE; Weber,  
Wolf-Dietrich, Dr., 6107 Reinheim, DE; Minck,  
Klaus-Otto, Dr., 6106 Ober-Ramstadt, DE;  
Schmitges, Claus J., Dr., 6114 Groß-Umstadt, DE

④ Dipeptide

Neue Dipeptide der Formel I



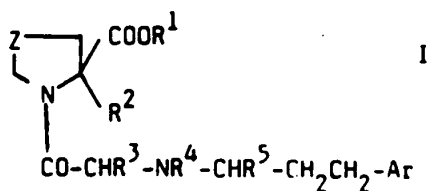
worin  
R¹, R⁵, Ar und Z die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeu-  
tung haben  
sowie deren Salze zeigen blutdrucksenkende Wirkung.

DE 3508251 A1

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
D a r m s t a d t

Patentansprüche:

1. Dipeptide der Formel I

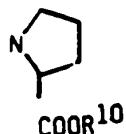


worin

- $R^1$  H, Alkyl oder Ar'-alkyl,  
 $R^2$  H oder Alkyl,  
 $R^3$   $\text{CH}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ ,  
 $R^4$  H, Alkyl, Ar'-alkyl oder Acyl,  
 $R^5$   $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  oder  $\text{PO}(\text{OR}^6)_2$ ,  
 $R^6$  H, Alkyl, Cycloalkyl oder durch OH, Alkoxy, Ar',  $R^7-\text{SO}_2\text{NH}$ ,  
 2-Oxopyrrolidino oder Phthalimido substituiertes Alkyl.  
 $R^7$  Alkyl, Ar' oder Ar'-alkyl,

Z  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CF}_2$ , S, eine freie oder eine in Form eines Alkylenketals, Alkylenhemithioketals oder Alkylen-thioketals funktionell abgewandelte CO-Gruppe, worin die Alkylengruppe 2-5 C-Atome enthält oder  $\text{CH-O-CO-Q}$ ,

Q  $\text{NHR}^8$  oder



$\text{R}^8$  Alkyl, Cycloalkyl,  $\text{Ar}'$ ,  $\text{Ar}'$ -alkyl oder  $-\text{CHR}^9-\text{COOR}^{10}$ ,

$\text{R}^9$  H, Alkyl,  $\text{Ar}'$ -alkyl, Alkylthioalkyl oder  $\text{Ar}'$ ,

$\text{R}^{10}$  H, Alkyl oder  $\text{Ar}'$ -alkyl,

$\text{Ar}$  und  $\text{Ar}'$  jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Phenyl,  $\text{CF}_3$ ,

$\text{CH}_2\text{OR}^{11}$  und/oder Acyl substituiertes Phenyl und

$\text{R}^{11}$  H, Alkyl oder  $\text{Ar}'$ -alkyl

bedeuten,

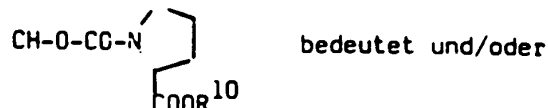
worin die Alkyl- und Alkoxygruppen jeweils 1 - 8, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 - 7, die Acylgruppen jeweils 1 - 10 C-Atome enthalten,

worin ferner

$\text{Ar}$  nur dann Phenyl, Alkylphenyl oder Alkoxyphenyl bedeutet,

wenn

(a) Z  $\text{CH-O-CO-NHR}^{12}$  (worin  $\text{R}^{12}$  Alkyl mit 5 - 8 C-Atomen,  $\text{Ar}'$ ,  $\text{Ar}'$ -alkyl oder  $-\text{CHR}^9-\text{COOR}^{10}$  ist) oder



(b)  $\text{R}^4$  von H verschieden und/oder

(c)  $\text{R}^5$  von  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOAlkyl}$  und  $\text{COO-alkyl-Ar}'$  verschieden ist,

sowie deren Salze.

2.a) 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin;

b) 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-phenyl-carbamoyloxy)-L-prolin.

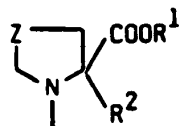
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

E-H

II

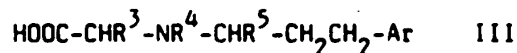
worin

E für den Rest



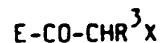
steht und

$R^1$ ,  $R^2$  und  $Z$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem Dicarbonsäurederivat der Formel III .



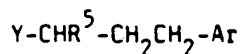
worin

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate umgesetzt, oder daß man eine Verbindung der Formel IV



IV

mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

d r eine der R ste X und Y

der andere

X'

NHR<sup>4</sup>,

X',

Cl, Br, J oder eine reaktions-  
fähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet und

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, E und Ar

die in Anspruch 1 bzw. oben an-  
gegebenen Bedeutungen haben

umsetzt

oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

worin Z CH-O-CO-Q bedeutet,

eine sonst der Formel I entsprechende Hydroxyverbindung, die aber  
an Stelle von Z die Gruppe -CHOH- enthält, mit einem Isocyanat  
der Formel OCN-R<sup>8</sup> oder einem Carbaminsäurechlorid der Formel  
Cl-CO-Q

oder aufeinanderfolgend mit einem Kohlensäurederivat und einem  
Amin der Formel H-Q umsetzt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I oder

eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung,

die aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere  
Schutzgruppen und/oder reduzierbare oder durch Wasserstoff ersetz-  
bare Gruppe(n) und/oder C-C-Mehrfachbindung(en) enthält, mit sol-  
volysierenden oder reduzierenden Mitteln behandelt und/oder daß

man eine Säure der Formel I (R<sup>1</sup> und/oder R<sup>6</sup> = H) verestert und/  
oder einen Ester der Formel I (R<sup>1</sup> und/oder R<sup>6</sup> sind verschieden  
von H) in die entsprechende Säure der Formel I (R<sup>1</sup> und/oder

R<sup>6</sup> = H) überführt und/oder eine NH-Gruppe alkyliert oder  
acyliert und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behan-  
deln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
6. Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 zur Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des Blutdrucks auftritt.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Senkung des Blutdrucks.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels.

3508251

· 6.

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
D a r m s t a d t

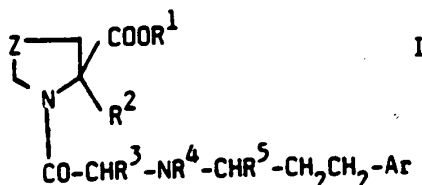
07. März 1985

Dipeptide



# Dipeptid

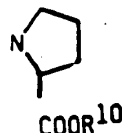
Die Erfindung betrifft neue Dipeptide der Formel I



worin

- R¹ H, Alkyl oder Ar'-alkyl,
- 5 R² H oder Alkyl,
- R³ CH₃ oder -(CH₂)₄-NH₂,
- R⁴ H, Alkyl, Ar'-alkyl oder Acyl,
- R⁵ COOR⁶, CH₂OH oder PO(OR⁶)₂,
- R⁶ H, Alkyl, Cycloalkyl oder durch OH, Alkoxy, Ar',
- 10 R⁷-SO₂NH, 2-Oxopyrrolidino oder Phthalimido substituiertes Alkyl,
- R⁷ Alkyl, Ar' oder Ar'-alkyl,
- Z CH₂, CF₂, S, eine freie oder eine in Form eines Alkylenketals, Alkylenhemithioketals oder Alkylen-
- 15 thioketals funktionell abgewandelte CO-Gruppe, worin die Alkylengruppe 2 - 5 C-Atome enthält oder CH-O-CO-Q,

Q NHR⁸ oder



- R⁸ Alkyl, Cycloalkyl, Ar', Ar'-alkyl oder -CHR⁹-COOR¹⁰,
- R⁹ H, Alkyl, Ar'-alkyl, Alkylthioalkyl oder Ar',
- 20 R¹⁰ H, Alkyl oder Ar'-alkyl,

Ar und Ar' jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Phenyl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^{11}$  und/oder Acyl substituiertes Phenyl und  $\text{R}^{11}$  H, Alkyl oder Ar'-alkyl

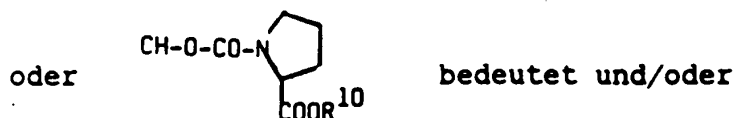
5 bedeuten,

worin die Alkyl- und Alkoxygruppen jeweils 1 - 8, die Cycloalkylgruppen jeweils 3 - 7, die Acylgruppen jeweils 1 - 10 C-Atome enthalten,

worin ferner

10 Ar nur dann Phenyl, Alkylphenyl oder Alkoxyphenyl bedeutet, wenn

(a) Z  $\text{CH-O-CO-NHR}^{12}$  (worin  $\text{R}^{12}$  Alkyl mit 5 - 8 C-Atomen, Ar', Ar'-alkyl oder  $-\text{CHR}^9-\text{COOR}^{10}$  ist)



15 (b)  $\text{R}^4$  von H verschieden und/oder

(c)  $\text{R}^5$  von  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOAlkyl}$  und  $\text{COO-alkyl-Ar'}$  verschieden ist,

sowie deren Salze.

20 Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A-12 401 bekannt, ferner aus der EP-A-50 800, der EP-A-52 991 und der EP-A-79 522.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet  
25 werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Form I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem hemmen sie die Aktivität des "angiotensin converting enzyme" im Humanserum. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode von J.W. Ryan et al., Biochem.J. 167, 501 ff. (1977) nachgewiesen werden. Bei verschiedenen Formen des erhöhten Blutdrucks zeigen die genannten Verbindungen eine blutdrucksenkende Wirkung. Im einzelnen wirken die Verbindungen blutdrucksenkend bei katheter-tragenden, spontan hypertonen Ratten (Stamm SHR/NIA-Mo/CHB-EMD; Methode vergl. Weeks und Jones, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 104, 646 ff. (1960)) nach intragastraler Gabe der Verbindungen. Weiterhin wird der durch die intravenöse Injektion von Angiotensin I induzierte Blutdruckanstieg bei wachen normotonen Ratten durch intragastrale Vorbehandlung der Tiere mit den Verbindungen vermindert (Methode von Sybertz et al., J. Cardiovascular Pharmacol. 5, 643 ff. (1983)).

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie und Herzinsuffizienz. Außerdem können die Verbindungen zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, um z.B. bei Patienten mit Hypertonie den Beitrag des Renin-Angiotensin-systems zur Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands zu bestimmen.

In der Formel I haben die Alkyl- und Alkoxygruppen vorzugsweise 1 oder 2, aber auch 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, in zweiter Linie Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder

tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methyl-  
butyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,  
Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,  
2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl,  
5 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-  
oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder  
5-Methylhexyl, Octyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-  
heptyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Ethylhexyl. Alkoxy bedeutet  
vorzugsweise Methoxy, aber auch Ethoxy, Propoxy, Isopro-  
10 poxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy,  
ferner Pentoxy, 1-, 2- oder 3-Methylbutoxy, 1-Ethylpro-  
poxy, Hexoxy, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentoxy, 1,1-,  
1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutoxy, 1- oder  
2-Ethylbutoxy, 1-Ethyl-1-methylpropoxy, 1-Ethyl-2-methyl-  
15 propoxy, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropoxy, Heptoxy, 1-,  
2-, 3-, 4- oder 5-Methylhexoxy, Octoxy, 1-, 2-, 3-, 4-,  
5- oder 6-Methylheptoxy, 1-, 2-, 3- oder 4-Ethylhexoxy.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl,  
Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z.B.  
20 1- oder 2-Methylcyclopropyl, 1-, 2- oder 3-Methylcyclo-  
butyl, 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3- oder  
4-Methylcyclohexyl.

Acyl bedeutet vorzugsweise Alkanoyl mit 1 - 10, insbeson-  
dere 1, 2, 3, 4 oder 5, C-Atomen wie Formyl, Acetyl,  
25 Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl,  
Trimethylacetyl, Hexanoyl, 4-Methylpentanoyl, tert.-  
Butylacetyl, Heptanoyl, Octanoyl, Nonanoyl oder Decanoyl,  
ferner Aroyl mit 7 - 10 C-Atomen wie Benzoyl, o-, m- oder  
p-Methylbenzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, 1- oder  
30 2-Naphthoyl; Arylalkanoyl mit 8 - 10 C-Atomen wie Phenyl-  
acetyl, 1- oder 2-Phenylpropionyl; Alkoxycarbonyl mit  
vorzugsweise 2 - 7 C-Atomen wie tert.-Butoxycarbonyl  
(BOC); Ar'-alkoxycarbonyl mit vorzugsweise 8 - 12 C-Atomen  
wie Benzyloxycarbonyl (CBZ).

Ar und Ar', die gleich oder verschieden sein können, bedeuten vorzugsweise Phenyl oder 3,4- oder 2,5-Dimethoxyphenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Phenylphenyl (= 2-, 3- oder 4-Biphenyl), o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxymethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxymethylphenyl, o-, m- oder p-Benzoyloxymethylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Benzoylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,6- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Im einzelnen bedeutet  $R^1$  vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl oder Benzyl, ferner Propyl, Isopropyl, Isobutyl oder sek.-Butyl.

$R^2$  bedeutet vorzugsweise H oder Methyl, ferner Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl.

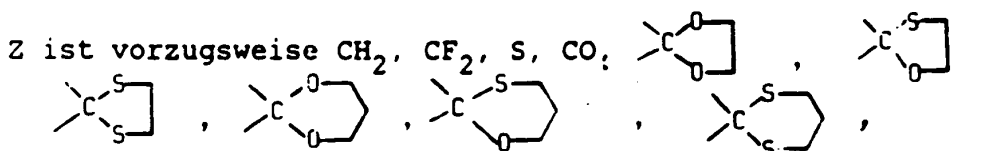
$R^3$  bedeutet vorzugsweise Methyl, ferner 4-Aminobutyl.

$R^4$  bedeutet vorzugsweise H, ferner vorzugsweise Methyl, weiterhin vorzugsweise Ethyl, Benzyl, Formyl, Acetyl, Benzoyl oder CBZ.

$R^7$  ist bevorzugt Methyl, Ethyl, Phenyl oder Benzyl.

Dementsprechend ist  $R^6$  bevorzugt H; Alkyl, insbesondere mit 1 - 4 C-Atomen, wie Methyl oder Ethyl; Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; Hydroxyalkyl, insbesondere mit 2 - 4 C-Atomen wie 2-Hydroxyethyl, ferner 1-Hydroxyethyl, 1-, 2- oder

- 3-Hydroxypropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Hydroxybutyl; Alkoxy-alkyl, insb. sonder mit 2 - 5 C-Atomen wie Methoxymethyl, 1- oder 2-Methoxyethyl, Ethoxymethyl, 1-, 2- oder 3-Methoxypropyl, 1- oder 2-Ethoxyethyl, Propoxymethyl, 5 Isopropoxymethyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methoxybutyl, 1-, 2- oder 3-Ethoxypropyl, 1- oder 2-Propoxyethyl, Butoxymethyl, Isobutoxymethyl; Ar'-alkyl, insbesondere Benzyl; R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>NH-alkyl, insbesondere Methylsulfonamidomethyl, 1- oder 2-Methylsulfonamidoethyl, Ethylsulfonamidomethyl, 10 1- oder 2-Ethylsulfonamidoethyl, Phenylsulfonamidomethyl, 1- oder 2-Phenylsulfonamidoethyl, Benzylsulfonamidomethyl, 1- oder 2-Benzylsulfonamidoethyl; 2-Oxopyrrolidinoalkyl wie 2-(2-Oxopyrrolidinoethyl); Phthalimidoalkyl wie 2-Phthalimidoethyl.
- 15 R<sup>5</sup> ist bevorzugt COOR<sup>6</sup>, wobei bevorzugt R<sup>6</sup> eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen hat; ferner ist R<sup>5</sup> bevorzugt CH<sub>2</sub>OH, PO(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder PO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.



- CH-O-CO-NH-CH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>,  
 20 CH-O-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOH,  
 CH-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CO<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 CH-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOCH<sub>3</sub>,  
 25 CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
 CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-  
 COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-  
 CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

- CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(sek.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(sek.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(sek.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(sek.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(sek.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOH, CH-O-CO-NH-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOCH<sub>3</sub>, CH-O-CO-NH-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH-O-CO-NH-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH-O-CO-NH-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ihf ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- |    |       |                |  |
|----|-------|----------------|--|
|    | in Ia | R <sup>4</sup> | Alkyl, Ar'-alkyl oder Acyl bedeutet;   |
| 25 | in Ib | R <sup>5</sup> | COOR <sup>6</sup> und  |
|    |       | R <sup>6</sup> | Cycloalkyl oder durch OH, Alkoxy, R <sup>7</sup> -SO <sub>2</sub> NH, 2-Oxopyrrolidino oder Phthalimido substituiertes Alkyl bedeutet; |
|    | in Ic | R <sup>5</sup> | CH <sub>2</sub> OH, oder PO(OR <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> bedeutet;   |
| 30 | in Id | R <sup>5</sup> | COOR <sup>6</sup> und  |
|    |       | R <sup>6</sup> | Cycloalkyl bedeutet;   |

- 5 in Ie  $R^5$   $COOR^6$  und  
 $R^6$  durch OH substituiertes Alkyl bedeutet;  
in If  $R^5$   $COOR^6$  und  
 $R^6$  durch Alkoxy substituiertes Alkyl  
bedeutet;

ferner Ig bzw. Iga bis Igf, die den Formeln I bzw. Ia bis If entsprechen, worin zusätzlich

Ar 3,4- oder 2,5-Dimethoxyphenyl bedeutet;

- 10 ferner Ih bzw. Iha bis Ihf, die den Formeln I bzw. Ia bis If entsprechen, worin zusätzlich

Ar Phenyl bedeutet.

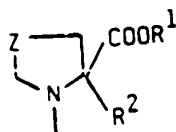
- 15 Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens drei chirale Zentren. Sie können daher bei ihrer Herstellung in verschiedenen racemischen und/oder optisch aktiven Formen auftreten. Alle diese Formen sind im Gegenstand der Erfindung eingeschlossen. Die S,S,S-Formen, in denen die Stereochemie der drei notwendigerweise vorhandenen chiralen Zentren derjenigen der natürlichen L-Aminosäuren entspricht, sind bevorzugt.
- 20 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

E-H

II

- 25 worin

E für den Rest



steht und



$R^1$ ,  $R^2$  und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung haben

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einem Dicarbonsäurederivat der Formel III



worin

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate umgesetzt,

10 oder daß man eine Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V



worin

15 der eine der Reste X und Y  
der andere  
X'

$\text{NHR}^4$ ,

X',

Cl, Br, J oder eine reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe

20

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , E und Ar

bedeutet und

die in Anspruch 1 bzw. oben  
angegebenen Bedeutungen  
haben

umsetzt

25 oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,  
worin Z  $\text{CH-O-CO-Q}$  bedeutet,

eine sonst der Formel I entsprechende Hydroxyverbindung, die aber an Stelle von Z die Gruppe -CHOH- enthält, mit einem Isocyanat der Formel  $\text{OCN-R}^8$  oder einem Carbonsäurechlorid der Formel  $\text{Cl-CO-Q}$  oder aufeinanderfolgend mit einem Kohlensäurederivat und einem Amin der Formel H-Q umgesetzt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I oder eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere Schutzgruppen und/oder reduzierbare oder durch Wasserstoff ersetzbare Gruppe(n) und/oder C-C-Mehrfachbindung(en) enthält, mit solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln behandelt und/oder daß man eine Säure der Formel I ( $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^6 = \text{H}$ ) verestert und/oder einen Ester der Formel I ( $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^6$  sind verschieden von H) in die entsprechende Säure der Formel I ( $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^6 = \text{H}$ ) überführt und/oder eine NH-Gruppe alkyliert oder acyliert und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A-12 401, EP-A-48 159, EP-A-79 521, US-PS 4 374 829) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I durch Reaktion von Verbindungen der Formel II mit Dicarbonsäurederivaten der Formel III erhalten. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Dimethylaminopropyl-ethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, einem Amid wie Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate III können z.B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z.B. durch Zusatz von 1-Hydroxybenztriazol oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind größtenteils bekannt. Carbamate der Formel II ( $Z = \text{CH-O-CO-NHR}^8$ ) sind z.B. erhältlich durch Umsetzung von Hydroxyprolinderivaten entsprechend der Formel II ( $Z = \text{-CHOH-}$ ) mit ent-

5 sprechenden Isocyanaten der Formel  $R^8-NCO$ , Alkylderivate der Form I II ( $R^2 = \text{Alkyl}$ ) auch durch Alkylierung von Verbindungen der Formel II ( $R^2 = H$ ), worin die  $NH$ -Gruppe in üblicher Weise intermediär geschützt wird, Ester (Formel II,  $R^1 = \text{Alkyl oder Ar'-alkyl}$ ) auch durch Ver-  
esterung von Carbonsäuren der Formel II ( $R^1 = H$ ).

10 Die Ausgangsstoffe der Formel III sind beispielsweise erhältlich durch N-Alkylierung von Verbindungen der Formel  $HOOC-CHR^3-NH_2$  mit Verbindungen der Formel V ( $Y = X'$ ) oder von Aminoverbindungen der Formel V ( $Y = NH_2$ ) mit Verbindungen der Formel  $HOOC-CHR^3-X'$  nach einer der nachstehend beschriebenen Methoden.

15 Die Verbindungen der Formel I sind weiterhin herstellbar durch Reaktion von Aminoverbindungen der Formel IV ( $X = NH_2$ ) mit Verbindungen der Formel V ( $Y = X'$ ) oder von Aminoverbindungen der Formel V ( $Y = NH_2$ ) mit Verbindungen der Formel IV ( $X = X'$ ).

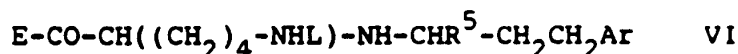
20 Dabei steht die Gruppe  $X'$  bevorzugt für Cl, Br, J oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe mit 1 - 10 C-Atomen wie Methan-, Ethan-, Benzol-, p-Toluol- oder 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem der genannten inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, z.B. Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 120°, vorzugsweise zwischen etwa 20 und  
25 100°. Der Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Pyridin ist zweckmäßig.

30 Zur Herstellung von Carbamaten der Formel I, worin Z  $CH-O-CO-Q$  bedeutet, kann eine I entsprechende Hydroxyverbindung, die aber an Stelle von Z die Gruppe  $-CHOH-$  enthält, mit einem Isocyanat der Formel  $OCN-R^8$  oder

5 einem Carbaminsäurechlorid der Formel Cl-CO-Q od r aufeinanderfolgend mit einem Kohlensäurederivat (z.B. COCl<sub>2</sub>, ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und einem Amin der Formel H-Q umgesetzt werden, zweckmäßig in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie THF, Ethylacetat oder Chloroform und einer Base wie Triethylamin, Pyridin oder Diazabicycloundecen bei Temperaturen zwischen 0 und 50°.

10 Die Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

15 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die an Stelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Carboxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Carboxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere diejenigen der Formel VI



20 worin

L eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Carboxygruppe eine Carboxyschutzgruppe tragen.

25 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Carboxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acylgruppen, ferner unsubstituierte oder substituierte Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl) oder Aralkylgruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1 - 20, insbesondere 1 - 8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäure oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyll; Aryloxy-alcanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl (BOC), 2-Jodethoxy-carbonyl; Aralkoxy-carbonyl wie Benzyloxy-carbonyl (CBZ; "Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc). Bevorzugte Schutzgruppen sind CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Carboxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Carboxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Carboxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise die oben angegebenen, ferner z.B. Carbonsäuren wie Essigsäure, auch Alkohole wie Isopropanol oder tert.-Butanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird

vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40 %iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15 - 30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 20 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15 - 30°.

Verbindungen der Formel I sind ferner durch Reduktion entsprechender Verbindungen erhältlich, die aber an Stelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere reduzierbare oder durch Wasserstoff ersetzbare Gruppe(n) und/oder C-C-Mehrfachbindungen enthalten.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Reduktion entsprechen der Formel VII

20 
$$\text{E-CO-G-CH}_2\text{CH}_2\text{Ar} \qquad \text{VII}$$

worin

G  $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CHR}^3-\text{N}=\text{CR}^5-$ ,  $-\text{CHR}^3-\text{NL}'-\text{CHR}^5$  oder  $-\text{CH}((\text{CH}_2)_4-\text{NHL}')-\text{NH}-\text{CHR}^5-$   
und

25 L' eine hydrogenolytisch entfernbare Aminoschutzgruppe bedeuten und

E, Ar und  $\text{R}^3$  bis  $\text{R}^5$  die angegebenen Bedeutungen haben.



Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen L' (z.B. CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20 - 30° und 1 - 10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5- bis 10 %igem Pd-C in Methanol bei 20 - 30°.

Schiffsche Basen der Formel VII ( $G = -CR^3=N-CHR^5-$  bzw.  $-CHR^3-N=CR^5-$ ) werden zweckmäßig hergestellt, indem man entsprechende Carbonylverbindungen der Formeln  $E-CO-CO-R^3$  bzw.  $R^5-COCH_2CH_2Ar$  mit entsprechenden Aminen der Formeln  $H_2N-CHR^5-CH_2CH_2-Ar$  bzw.  $E-CO-CHR^3-NH_2$  umsetzt. Dabei können auch entsprechende Aminole oder Enamine gebildet werden. Alle diese Verbindungen können z.B. mit  $NaBH_3CN$  zu Verbindungen der Formel I reduziert werden, zweckmäßig in einem der genannten inerten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol wie Ethanol, einem Nitril wie Acetonitril, in Wasser oder in Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 80°, vorzugsweise zwischen 10 und 40°. Besonders zweckmäßig ist eine Umsetzung in situ, indem man die Carbonylverbindung und das Amin miteinander umsetzt, das Reaktionsprodukt aber nicht isoliert, sondern das Reaktionsgemisch mit dem Reduktionsmittel behandelt. Eine katalytische Hydrierung dieser Ausgangsstoffe, z.B. unter den angegebenen Bedingungen, ist ebenfalls möglich.

5 Gewünschtenfalls kann eine Säure der Formel I ( $R^1$  und/oder  $R^6 = H$ ) nach an sich bekannten Methoden verestert werden, z.B. durch Reaktion mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Säure oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Diazoalkan.

10 Weiterhin ist es z.B. möglich, einen Ester der Formel I, worin  $R^1$  und/oder  $R^6$  von H verschieden sind, in die entsprechende Säure der Formel I ( $R^1$  und/oder  $R^6 = H$ ) zu überführen, z.B. mit wäßrig-dioxanischer Natronlauge bei Raumtemperatur. tert.-Butylester können selektiv durch  
15 Behandeln mit HCl in Dioxan bei etwa 15 - 25° in Carbonsäuren übergeführt werden; dabei werden andere im Molekül vorhandene Alkylestergruppen nicht angegriffen. Benzylester können nach den oben angegebenen Methoden hydrogenolytisch gespalten werden.

20 Weiterhin ist es möglich, nach bekannten Methoden in einer Verbindung der Formel I ( $R^4 = H$ ) eine NH-Gruppe zu alkylieren oder zu acylieren. In dem Begriff "alkylieren" ist eine "Ar'-alkylierung" (z.B. Benzylierung) eingeschlossen. Man kann z.B. mit entsprechenden Alkyl- oder Ar'-alkyl-halogeniden unter den oben für die Umsetzung von IV mit V angegebenen Bedingungen arbeiten, aber auch mit Aldehyden unter reduzierenden Bedingungen.  
25 Eine N-Acylierung gelingt z.B. mit einem entsprechenden Acylhalogenid oder Anhydrid in Gegenwart einer Base zwischen etwa 0 und etwa 100°, aber auch mit der freien Säure unter den oben für die Umsetzung von II mit III angegebenen Bedingungen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Eine Säure der Formel I kann durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z.B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylammonium-, Monoethanol-, Diethanol- und Triethanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z.B. Salze mit N-Methyl-D-glucamin oder mit basischen Aminosäuren wie Arginin oder Lysin.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale) oder parenterale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine und/oder Diuretika und/oder Antihypertonika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden oder zu Captopril, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-12 401 beschriebenen Verbindungen wie Enalapril verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 5 mg und 200 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,07 und 3 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation.

## Beispiel 1

Ein Gemisch von 2,56 g 2-Methyl-L-prolinbenzylester-hydrochlorid, 3,09 g 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanin, 1,23 ml Triethylamin, 1,53 g  
5 1-Hydroxybenztriazol, 2,06 g DCC und 40 ml DMF wird 1 Std. bei 0° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man öligen 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolinbenzylester.

Analog erhält man

- 10 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 25 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
5 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
10 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
15 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
20 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
25 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
5 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethyl-  
phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxy-  
phenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
10 propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-p-methylthiophenylpropyl)-  
L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-L-prolin-benzylester  
15 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
20 propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-p-methylthiophenylpropyl)-  
L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
25 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
30 propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester



- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester  
10  
  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-benzylester  
20  
  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
25 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
30

- 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
5 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-  
10 alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
15 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-  
20 alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
25 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester  
30 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-  
4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-  
4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-  
alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-  
2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-  
2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-  
alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
20 alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 25 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethyl-  
phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzyl-  
ester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 30 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester
- 15
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 25
- 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester
- 30 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

- 5 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-  
10 2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
15 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
20 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
25 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiopnenylpropyl)-L-alanyl-  
30 4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester

20 1-N-(1S-Diethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-difluor-L-prolin-benzylester

1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-thiazolidin-2-carbonsäure-benzylester

25 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4-oxo-L-prolin-ethylenhemithioketal-benzylester

1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-benzylester

30 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-difluor-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-thiazolidin-2-carbonsäure-benzylester  
5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4-oxo-L-prolin-ethylenhemithioketal-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendithio-L-prolin-benzylester  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
10 alanyl-4,4-propylendithio-L-prolin-benzylester.

#### Beispiel 2

- Zu einem Gemisch von 3,01 g 4R-N-Phenylcarbamoxyloxy-L-prolinmethylester-hydrochlorid (ölig; erhältlich durch  
Reaktion von 1-Benzoyloxycarbonyl-4R-hydroxy-L-prolin-  
15 methylester mit Phenylisocyanat und anschließende hydro-  
genolytische Abspaltung der CBZ-Gruppe) 3,16 g N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanin-hydrochlorid, 1,8 ml  
N-Methylmorpholin, 1,32 g 1-Hydroxybenztriazol und 120 ml  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropft man bei -5° unter Rühren eine Lösung von  
20 1,8 g DCC in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rührt noch 12 Std. bei 20°,  
kühlt auf -70°, filtriert, wäscht das Filtrat nacheinander  
mit 1 n Salzsäure und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dampft  
ein. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel;  
Toluol/Ethylacetat 1 : 1) erhält man 1-N-(1S-Carbethoxy-  
25 3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-phenylcarbamoxyloxy)-L-  
prolinmethylester. Maleat, F. 141°.

Analog erhält man:

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-methyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-butyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester, Maleat, F. 120°
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-cyclopentylcarbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-cyclohexylcarbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-phenyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester, Maleat, F. 119°
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-tolyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-methoxyphenylcarbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(3,4-dimethoxyphenyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-benzyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-methoxybenzylcarbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester, Maleat, F. 160°
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxy-carbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxy-carbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester



- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 15
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 25
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 30
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 30

- 1-N-(1S-Carbo thoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 30 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin-benzylester.
- 20

### Beispiel 3

- Zu einem Gemisch von 1,8 g 2-Methyl-L-prolinmethylesterhydrochlorid (DL-Form), 3,39 g N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanin (erhältlich aus L-Alanin-
- 25 tert.-butylester und 2-Brom-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-buttersäureethylester sowie anschließende Verseifung und Diastereoisomerentrennung), 1,11 ml N-Methylmorpholin, 1,53 g 1-Hydroxybenztriazol und 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropft man bei 0°
- 30 unter  $\text{N}_2$  eine Lösung von 2,06 g DCC in 55 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rührt 2 Stunden bei 0° und 12 Stunden bei 20° und kühlt auf -70°.

Man filtriert, wäscht das Filtrat nacheinander mit 0,5 n Salzsäure, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung, trocknet, dampft ein, nimmt in Ether auf und erhält 1-N-(1S-Carbethoxy-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-  
 5 L-alanyl-2-methyl-L-prolin-methylester als öliges Diastereoisomerengemisch, das chromatographisch an Kieselgel in die beiden Formen (S,S,S) und (S,S,R) getrennt werden kann.

#### Beispiel 4

- 10 a) Zu einem Gemisch von 1,85 g 2-Methyl-L-prolin-tert.-butylester, 4,11 g N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-alanin, 5 ml 50 %iger Propanphosphonsäureanhydridlösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 20 ml  
 15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man unter Rühren portionsweise 1,8 ml N-Methylmorpholin so zu, daß das Gemisch neutral bleibt. Nach 24 Std. Stehen dampft man ein, arbeitet wie üblich auf (Ethylacetat/1 n Salzsäure; Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 7 : 3) und erhält 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl-  
 20 2-methyl-L-prolin-tert.-butylester.
- b) Man läßt 1 g des tert.-Butylesters mit 50 ml 4 N HCl in Dioxan 24 Std. bei 0° stehen, dampft ein, chromatographiert an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Methanol 98 : 2) und erhält 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-  
 25 benzyloxycarbonyl-L-alanyl-2-methyl-L-prolin.

## Beispiel 5

Ein Gemisch von 3,35 g 1-L-Alanyl-4R-N-phenylcarbamoyloxy-L-prolinmethylester, 2,71 g 2-Brom-4-phenylbutter-säureethylester und 1,01 g Triethylamin in 50 ml Aceto-  
5 nitril wird 12 Std. gekocht, filtriert und das Filtrat wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-N-(1-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-N-phenylcarbamoyloxy-L-prolinmethylester als Diastereoisomerengemisch. Chroma-  
tographische Auftrennung liefert die 1S-Carbethoxy-  
10 (Maleat, F. 141°) und 1R-Carbethoxy-Form.

Analog sind aus 1-L-Alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester und den entsprechenden 2-Brom-4-Ar-buttersäureethyl-estern erhältlich:

1-N-(1S- und 1-N-(1R-Carbethoxy-3-p-formylphenylpropyl))-  
15 L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester

1-N-(1S- und 1-N-(1R-Carbethoxy-3-p-acetylphenylpropyl))-  
L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester

1-N-(1S- und 1-N-(1R-Carbethoxy-3-p-benzoylphenylpropyl))-  
L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester.

## 20 Beispiel 6

Man rührt eine Lösung von 4,11 g N-2-p-Toluolsulfonyloxy-propionyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester (erhältlich aus 2-Methyl-L-prolin-tert.-butylester und 2-p-Toluolsulfonyloxy-propionylchlorid), 1,01 g Triethylamin und 2,37 g  
25 2-Amino-4-phenylbuttersäure-2-methoxyethylester (S-Form) in 15 ml Acetonitril 4 Std. bei 80°, arbeitet wie üblich auf und erhält N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester.

## Beispiel 7

Zu einer Lösung von 582 mg 1-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-(1S-carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4R-hydroxy-L-prolinbenzylester (erhältlich aus 4R-Hydroxy-L-prolinbenzylester und N-tert.-Butoxycarbonyl-N-(1S-carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanin) in 10 ml THF gibt man unter Rühren bei 20° 140 mg Cyclohexylisocyanat in 1 ml THF sowie 1 Tropfen Diazabicycloundecen. Nach 2 Std. Rühren bei 20° und üblicher Aufarbeitung erhält man 1-(N-tert.-Butoxycarbonyl-N-(1S-carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4R-(N-cyclohexylcarbamoyloxy)-L-prolinbenzylester.

## Beispiel 8

Ein Gemisch von 540 mg 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-4R-hydroxy-L-prolinmethylester (erhältlich aus 4R-Hydroxy-L-prolinmethylester und N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-alanin), 192 mg 1-Chlorcarbonyl-L-prolinmethylester, 101 mg Triethylamin und 15 ml Ethylacetat wird 3 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-4R-(2S-carbomethoxypyrrolidinocarbonyloxy)-L-prolinmethylester.

## Beispiel 9

Zu einer Lösung von 200 mg Phosgen in 10 ml Chloroform tropft man bei 0° unter Rühren eine Lösung von 548 mg 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-acetyl-L-alanyl)-4R-hydroxy-L-prolinmethylester und 200 mg Triethylamin in 15 ml Chloroform und dampft ein. Das erhaltene rohe Säurechlorid wird in 20 ml Chloroform aufgenommen und

mit einer Lösung von 205 mg L-Prolin-benzylester in 5 ml Chloroform versetzt. Nach Stehen über Nacht und üblicher Aufarbeitung erhält man 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-acetyl-L-alanyl)-4R-(2S-benzyloxycarbonylpyrrolidinocarbonyloxy)-L-prolinmethylester.

#### Beispiel 10

Ein Gemisch von 1 g 1-(N<sup>2</sup>-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N<sup>6</sup>-BOC-L-lysyl)-tert.-butylester (erhältlich aus N<sup>2</sup>-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N<sup>6</sup>-BOC-L-lysine und L-Prolin-tert.-butylester), 10 ml Dioxan und 20 ml 4 n HCl in Dioxan wird 2 Tage bei 20° gerührt. Man dampft ein, nimmt mehrfach mit Toluol und Ether auf, dampft erneut ein, löst in Ethylacetat/Acetonitril und fällt mit Ether das 1-(N<sup>2</sup>-1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-lysyl)-L-prolindihydrochlorid.

#### Beispiel 11

Eine Lösung von 185 mg N-(2-Oxopropionyl)-L-prolin und 283 mg 2-Amino-4-p-biphenylyl-buttersäureethylester in 5 ml Ethanol wird 1 Stunde bei 20° mit 3 g Molekularsieb Typ 4A gerührt. Man gibt innerhalb 3 Stunden portionsweise 75 mg NaBH<sub>3</sub>CN hinzu und reinigt das Produkt durch Adsorption an starkem Kationenaustauscherharz und Elution mit 2 % Pyridin in Wasser. Man erhält ein Epimerengemisch von 1-(N-(1-Carbethoxy-3-p-biphenylyl-propyl)-alanyl)-L-prolinen, das mittels "reversed phase" HPLC getrennt wird.



## Beispiel 12

Analog Beispiel 11 erhält man aus L-Alanyl-L-prolin und 2-Oxo-4-phenylbuttersäure-2-methoxyethylester in Gegenwart von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  das 1-(N-(1-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-L-prolin, Diastereoisomeren-

5 gemisch aus 1S- und 1R-Form.

## Beispiel 13

Ein Gemisch von 258 mg 1-L-Alanyl-L-prolin-tert.-butylester, 236 mg 2-Oxo-4-phenylbuttersäure-2-methoxyethylester und 2 g  $\text{MgSO}_4$  in 10 ml Ethanol wird 16 Stunden bei 20° gerührt. Die so erhaltene Lösung der Schiff-Base wird nach Zugabe von 0,5 g 5 %ig. Pd-C 8 Stunden bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand hydriert. Man filtriert, dampft ein und erhält ein Diastereoisomerengemisch, aus dem man

10 durch HPLC den 1-(N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-L-prolin-tert.-butylester erhält.

15

## Beispiel 14

Zu einer Lösung von 390 mg 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin in 14 ml Diethylether gibt man portionsweise bei 0° unter Rühren 70 mg  $\text{LiAlH}_4$ . Man gießt in eiskalte 1 n Salzsäure, filtriert über Kieselgur und unterzieht die erhaltene salzsaure wäßrige Lösung einer Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50 W x 2, 50-100 mesh, H-Form); die dabei erhaltene ammoniakalische

20 Phase wird eingedampft, der Rückstand chromatographisch (Kieselgel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COCH}$  18:2:1) gereinigt. Man erhält 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin.

25

Analog erhält man durch Reduktion der entsprechenden Ester:

- 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-p-tolylpropyl)-L-alanyl-L-prolin  
 5 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-methoxyphenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
 10 alanyl-L-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-ethyl-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-p-tolylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-prolin  
 15 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-methoxyphenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-prolin  
 1-N-(1S-Hydroxymethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
 20 alanyl-2-methyl-prolin.

#### Beispiel 15

- Eine Lösung von 0.5 g 1-(N-(1S-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4-N-phenylcarbamoyloxy-L-prolin in 10 ml Dioxan wird mit einer Lösung von Diazoethan in Dioxan bis zum  
 25 Bestehenbleiben einer Gelbfärbung versetzt. Man dampft ein und erhält 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4-N-phenylcarbamoyloxy-L-prolinethylester.

Beispiel 16

Ein Gemisch von 1 g 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4-N-phenylcarbamoxyloxy-L-prolin-tert.-butylester, 10 ml Dioxan und 20 ml 4 n HCl in Dioxan wird  
5 2 Tage bei 20° gerührt. Man dampft ein, nimmt mehrfach mit Toluol und Ether auf, dampft erneut ein, löst in Ethylacetat/Acetonitril und fällt mit Ether das 1-(N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-4-N-phenylcarbamoxyloxy-L-prolin-hydrochlorid.

10 Beispiel 17

Man überführt 1 g N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-N-phenylcarbamoxyloxy-L-prolinmethylestermaleat in die Base und rührt diese in einem Gemisch von 9 ml Dioxan, 1 ml Wasser und 1,6 ml 1 n wässriger NaOH  
15 12 Std. bei 20°. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-(1S-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-N-phenylcarbamoxyloxy-L-prolin.

Beispiel 18

Man hydriert 1 g 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolinbenzylester an  
20 0,5 g 5 %igem Pd-C in 50 ml Methanol bei 20° und 1 bar bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff, filtert, dampft ein und erhält 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin;  
25 Hydrochlorid, F. 141-143°.

Analog erhält man durch Hydrogenolyse der entsprechenden Benzylester:

- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 5 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 10 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 15 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 20 1-N-(1S-(2-Phthalimidethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin, Hydrochlorid, F. 179-181°
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 30

- 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
5 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin, Hydrochlorid, F. 145<sup>9</sup>  
(Zers.)  
10 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenyl-propyl)-L-alanyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
15 L-alanyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethylphenyl-propyl)-L-alanyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin  
20 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-prolin  
  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-p-methylthiophenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
25 L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-m-trifluormethylphenyl-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin  
30 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin

- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-p-methylthiophenylpropyl)-  
L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
L-alanyl-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
10 propyl)-L-alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-p-methylthiophenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
20 propyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-  
L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-  
L-prolin, Maleat, F. 152°
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-  
alanyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-L-prolin, Hydrochlorid, amorph
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
30 alanyl-L-prolin

- 1-N-(1S-Carboethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Carboethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-  
methyl-L-prolin, Hydrochlorid, F. 183° (Zers.)
- 5 1-N-(1S-Carboethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-  
alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-Carboethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-2-methyl-L-prolin, Hydrochlorid, F. 172 - 174°
- 1-N-(1S-Carboethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
10 alanyl-2-methyl-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-  
alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-  
alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-  
4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-  
4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-  
20 alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 25 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-  
30 L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin

- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 10 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 15 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin.  
Hydrochlorid, F. 142 - 144°
- 20 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 30 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin



- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-  
2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-  
methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-  
alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-  
10 alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-p-methylthiophenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
15 1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
20 propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-p-methylthiophenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(4-biphenyl)-propyl)-  
L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
25 1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-m-trifluormethylphenyl-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-  
propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-2-Methoxyethoxycarbonyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
30 propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin

- 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 10 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 15 1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 20 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Cyclopentoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-Cyclohexoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 1-N-(1S-(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin
- 30 1-N-(1S-(2-Methylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin

- 1-N-(1S-(2-Phenylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Benzylsulfonamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
5 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-(2-Phthalimidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-p-methylthiophenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(4-biphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-m-trifluormethylphenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-propylendioxy-L-prolin  
1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-prolin  
30 1-N-(1S-Diethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-prolin  
1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-difluor-L-prolin

- 1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-thiazolidin-2-carbonsäure  
1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4-oxo-L-prolin-ethylenhemithioketal  
5 1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-ethylendithio-L-prolin  
1-N-(1S-Dimethylphosphono-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4,4-propylendithio-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-difluor-L-prolin  
10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-L-thiazolidin-2-carbonsäure  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4-oxo-L-prolin-ethylenhemithioketal  
15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-ethylendithio-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4,4-propylendithio-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-methylcarbamoyloxy)-L-prolin  
20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-butylcarbamoyloxy)-L-prolin, F. 173°  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-cyclopentylcarbamoyloxy)-L-prolin  
25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-cyclohexylcarbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-phenylcarbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-tolylcarbamoyloxy)-L-prolin  
30 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-methylphenylcarbamoyloxy)-L-prolin

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(3,4-dimethoxyphenyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-benzyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-p-methoxybenzylcarbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin, F. 171°
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxy-carbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxy-carbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 30 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin  
1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 30 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 20 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 25 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 30

- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-ethoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-butoxycarbonylmethyl-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylpropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 10 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylbutyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-2-phenylethyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 1-N-(1S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl)-L-alanyl-2-methyl-4R-(N-(1-carbethoxy-3-methylthiopropyl)-carbamoyloxy)-L-prolin
- 20

#### Beispiel 19

- a) Zu einem Gemisch von 446 mg 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester, 360 mg Acetaldehyd, 1,6 g zerstoßenem Molekularsieb und 16 ml Ethanol tropft man unter Rühren eine Lösung von 82 mg Natriumcyanborhydrid in 4 ml Ethanol. Nach 1 Std. gibt man erneut 360 mg Acetaldehyd und 82 mg Natriumcyanborhydrid in 4 ml Ethanol hinzu. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-ethyl-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-butylester.
- 25
- 30



Analog erhält man durch N-Alkylierung:

1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-methyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin-tert.-butylester

5 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-butyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin-tert.-butylester

1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin-tert.-butylester.

10 b) Spaltung des tert.-Butylesters mit HCl im Dioxan  
analog Beispiel 4b) gibt 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenyl-  
propyl)-N-ethyl-L-alanyl-2-methyl-L-prolin, F. 111°.

Analog erhält man

1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-methyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin

15 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-butyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin

1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-N-benzyl-L-alanyl-  
2-methyl-L-prolin.

Beispiel 20

20 a) Analog Beispiel 4 erhält man aus 1-N-(1S-Carbethoxy-  
3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-tert.-  
butylester und Essigsäure in Gegenwart von Propan-  
phosphonsäureanhydrid in DMF den 1-N-(1S-Carbethoxy-  
3-phenylpropyl)-N-acetyl-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-  
tert.-butylester.

25 b) Durch 4 Std. Stehen mit der fünffachen Menge Tri-  
fluoracetanhydrid (40 %ig in Methylenchlorid) bei  
20° und Eindampfen erhält man daraus 1-N-(1S-Carb-  
ethoxy-3-phenylpropyl)-N-acetyl-L-alanyl-2-methyl-  
L-prolin.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze enthalten:

Beispiel A: Tabletten

- 5 Ein Gemisch von 0,1 kg 1-N-(1S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-  
L-alanyl-4R-(N-phenylcarbamoyloxy)-L-prolin-methylester-  
maleat, 0,4 kg Lactose, 0,12 kg Kartoffelstärke, 0,02 kg  
Talk und 0,01 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise  
zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 5 mg Wirk-  
10 stoff enthält.

Beispiel B: Dragees

- Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschlie-  
ßend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose,  
Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen  
15 werden.

Beispiel C: Kapseln

- Man füllt 0,1 kg 1-N-(1S-(2-Methoxyethoxycarbonyl)-3-  
phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-L-prolin-hydrochlorid  
in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln, so daß jede  
20 Kapsel 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel D:     Ampullen**

Eine Lösung von 0,25 kg 1-N-(1S-(2-(2-Oxopyrrolidino)-ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl)-L-alanyl-2-methyl-4,4-ethylendioxy-L-prolin-hydrochlorid in 10 l zweifach  
5 destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen.

Jede Ampulle enthält 2,5 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln oder Ampullen  
10 erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze enthalten.